

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
30 de Septiembre de 2004 (30.09.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 2004/082696 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: A61K 35/78,  
A61P 13/08

(21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/CU2004/000004

(22) Fecha de presentación internacional:  
15 de Marzo de 2004 (15.03.2004)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
2003-0062 20 de Marzo de 2003 (20.03.2003) CU

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):  
LABORATORIOS DALMER S.A. [CU/CU]; Avenida 25  
No. 15819, entre 158 y 162, Reparto Cubanacán, Playa, 12  
100 Habana (CU).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): LAGUNA  
GRANJA, Abilio Melquiades [CU/CU]; 2da No. 11007  
entre 9 y 11, Reparto Casino Deportivo, Cerro, 13 400  
Habana (CU). RODRIGUEZ LEYES, Eduardo, Anto-  
nio [CU/CU]; Dolores No. 274 entre Lawton y Armas,  
Lawton, 10 de octubre, 13 800 Habana (CU). MAS FER-  
REIRO, Rosa María [CU/CU]; Calle 206 No. 2113 entre  
23 y 21, Reparto Atabey, Playa, 12 100 Habana (CU).  
CARBAJAL QUINTANA, Daisy [CU/CU]; Calle 208,

No. 1935 entre 19 y 21A, Reparto Atabey, Playa, 12 100  
Habana (CU). ARRUZAZABALA VALMAÑA, María  
de Lourdes [CU/CU]; Calle H No. 15010 entre 7 y D,  
Altahabana, Boyeros, 10 800 Habana (CU). MOLINA  
CUEVAS, Vivian [CU/CU]; Calle 170 Edif. C-2 Apto  
25 entre 1ra y 5ta, Reparto Flores, Playa, 12 100 Habana  
(CU). GONZÁLEZ CANAVACIOLO, Victor, Luis  
[CU/CU]; Calle 174 Edif. DBE 2 Apto. 4 entre 1ra y 5ta,  
Reparto Flores, Playa, 12 100 Habana (CU).

(74) Mandatario: HERRERA CABRERA, Violeta María;  
Avenida 25 No. 15202 esquina a 158, Cubanacán, Playa,  
Ciudad de la Habana 12100 (CU).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,  
para toda clase de protección nacional admisible): AE,  
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,  
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,  
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,  
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO  
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,  
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHOD FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF PRO-  
STATIC HYPERPLASIA AND PROSTATITIS USING ROYSTONEA REGIA (ROYAL PALM) FRUITS

(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA  
HIPERPLASIA PROSTÁTICA Y LA PROSTATITIS A PARTIR DE LOS FRUTOS DE ROYSTONES REGIA (PALMA REAL)

(57) Abstract: The invention relates to a novel pharmaceutical composition and to the method of producing same from the fruits  
of the royal palm (*Roystonea regia*) in order to prevent and/or treat benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis as well as  
alopecia and hirsutism. The inventive composition comprises a mixture of free fatty acids and/or the esters thereof, within a range  
of between 8 and 28 carbon atoms, in particular between 8 and 18 carbon atoms, and, more specifically, saturated straight-chain free  
fatty acids with 8, 10, 12, 14, 16 and 18 carbon atoms and mono-unsaturated free fatty acids with 16:1 and 18:1 carbon atoms. The  
inventive method of producing the aforementioned composition comprises the drying and crushing of the fruits, with optional basic  
hydrolysis, and, subsequently, selective extraction in organic solvents.

(57) Resumen: Esta invención está relacionada con la obtención a partir de una nueva composición farmacéutica y su proceso de  
obtención a partir de los frutos de la palma real (*Roystonea regia*) para prevenir y/o tratar la hiperplasia (HPB) y la prostatitis, así  
como de la alopecia y el hirsutismo. La composición incluye una mezcla de ácidos grasos libres y/o sus ésteres dentro de un rango  
entre 8 y 28 átomos de carbono, especialmente entre 8 y 18 átomos de carbono y más especialmente aquellos saturados de cadena  
lineal de 8, 10, 12, 14, 16 y 18 átomos de carbono y los monoinsaturados de 16:1 y 18:1 átomos de carbono. Está composición se  
obtiene mediante un proceso en el cual inicialmente se secan y muelen los frutos, sometándose ó no a hidrólisis básica, realizándose  
posteriormente una extracción selectiva en solventes orgánicos.

"EXPRESS MAIL" LABEL NO.: EV 687310778 US  
I HEREBY CERTIFY THAT THIS PAPER IS BEING DEPOSITED WITH THE  
UNITED STATES POSTAL SERVICE "EXPRESS MAIL" POST OFFICE TO  
ADDRESS: SERVICE UNDER 37 CFR 1.10 IN AN ENVELOPE ADDRESSED  
TO: THE COMMISSIONER OF PATENTS, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA  
22313-1450, ON THIS DATE. THE COMMISSIONER IS HEREBY AUTHORIZED  
TO CHARGE ANY FEES ARISING HEREFROM AT ANY TIME TO DEPOSIT  
ACCOUNT 16-0877.

SIGNATURE

DATE

WO 2004/082696 A1



Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección  
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al  
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO Y  
PREVENCIÓN DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA Y LA PROSTATITIS A PARTIR DE  
LOS FRUTOS DE ROYSTONEA REGIA (PALMA REAL)**

5

**Sector técnico**

Esta invención está relacionada con la industria farmacéutica y en particular con la obtención de una nueva composición farmacéutica y su proceso de obtención a partir de los frutos de la palma real (*Roystonea regia*) para prevenir y/o tratar la hiperplasia prostática benigna (HPB) y la prostatitis. La composición incluye una mezcla de ácidos grasos libres y/o sus ésteres, eventualmente con un rango extendido entre 8 y 28 átomos de carbono, especialmente aquellos entre 8 y 18 átomos de carbono y más especialmente aquellos saturados de cadena lineal de 8, 10, 12, 14, 16 y 18 átomos de carbono y los ácidos monoinsaturados de 16:1 y 18:1 átomos de carbono. Los ácidos grasos libres se enriquecen a partir de la hidrólisis de los ésteres.

Esta composición se obtiene de los frutos de la palma real mediante un proceso de obtención en el cual inicialmente se secan y muelen los frutos, y que incluye una hidrólisis básica del material vegetal para obtener un saponificado que ulteriormente se somete a una extracción selectiva en solventes orgánicos ó bien mediante una extracción selectiva de la mezcla de ácidos grasos. Ambos procedimientos permiten obtener composiciones con propiedades farmacológicas similares que el extracto sin saponificar.

Las mezclas así obtenidas son similares al ingrediente activo de diferentes formulaciones farmacéuticas utilizadas en el tratamiento de la HPB y la prostatitis, así como de otras enfermedades, tales como la alopecia y el hirsutismo.

La presente invención se relaciona con la industria farmacéutica, pues la composición farmacéutica obtenida puede ser utilizada como tal o en formulaciones farmacéuticas como medicamento contra la HPB, la prostatitis, la alopecia y el hirsutismo.

"EXPRESS MAIL" LABEL NO.: EV687310778 US  
I HEREBY CERTIFY THAT THIS PAPER IS BEING DEPOSITED WITH THE UNITED STATES POSTAL SERVICE "EXPRESS MAIL POST OFFICE TO ADDRESSEE" SERVICE UNDER 37 CFR 1.10 IN AN ENVELOPE ADDRESSED TO: THE COMMISSIONER OF PATENTS, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313-1450, ON THIS DATE. THE COMMISSIONER IS HEREBY AUTHORIZED TO CHARGE ANY FEES ARISING HEREFROM AT ANY TIME TO DEPOSIT ACCOUNT 18-0877.

9/19/05  
DATE

  
SIGNATURE

## Técnica Anter

La próstata es una glándula situada inmediatamente debajo de la vejiga y la HPB es una enfermedad que se manifiesta en más del 50% de los hombres por encima de los 50 años. Consiste en un alargamiento de la fibra muscular y la estructura epitelial de la glándula que puede causar una obstrucción urinaria que frecuentemente requiere cirugía para aliviar los síntomas de retención urinaria, tales como trastornos de la micción, incluida la nicturia (Madsen and Bruskewitz, Curr Opin Nephrol Hipert 4: 455-459, 1995). Mientras la cirugía, particularmente la resección transuretral, ha sido el principal tratamiento empleado durante mucho tiempo en pacientes con esta patología, recientemente han surgido una variedad de opciones de tratamiento (Oesterling, New Engl. J. Med 332: 99-109, 1995; Geller et al, J. Clin. Endocrinol Metab. 80, 745-756, 1995). Ello incluye, técnicas quirúrgicas no invasivas y varios tipos de tratamiento con drogas como inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa (Boyle et al Urology; 48:398-405, 1996), antagonistas alfa adrenérgicos y extractos fitoterapéuticos.

Las hormonas sexuales masculinas juegan un papel muy importante en la patogenia de esta enfermedad, principalmente la testosterona, la cual se transforma por acción de la 5 $\alpha$ -reductasa en su forma mas activa la dehidrotestosterona (DHT). La DHT se combina con los receptores androgénicos y así promueve la síntesis de proteínas con el consiguiente crecimiento celular. En tal sentido, una actividad incrementada de la 5 $\alpha$ -reductasa podría desencadenar la HPB, ya que los niveles de DHT en pacientes que sufren esta patología se encuentran incrementados de 4 a 6 veces.

La causa exacta de la HPB es desconocida, pero queda claro que su frecuencia se incrementa con la edad y depende de la presencia de testis. El andrógeno que interviene en el crecimiento de la próstata es la DHT, la cual se forma en la próstata a partir de la testosterona, reacción catalizada por la enzima 5 $\alpha$ -reductasa. Estudios realizados demuestran que el crecimiento de la próstata está directamente relacionado con el incremento de los niveles de DHT. Por otra parte, en el hombre de más de 50 años de edad la producción de estradiol incrementa con relación a otros andrógenos y ha sido encontrado en modelos animales que los estrógenos actúan sinérgicamente con la DHT para inducir hiperplasia prostática.

Los síntomas de la HPB están asociados a la obstrucción o irritación de la uretra y resultan molestos para el paciente. Entre estos síntomas se pueden mencionar: nicturia, disuria, disminución del tamaño y fuerza del flujo de orina, sensación de vaciado

incompleto y retención urinaria. La mayoría de los síntomas empiezan gradualmente, sin embargo, cuando los desórdenes progresan los síntomas empeoran, siendo necesaria la aplicación de una terapia farmacológica.

Así, antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos como el alfuzosin, doxazosin, terazosin, etc  
5 (Chapple, Eur. Urol 29, 129-144, 1996) y diversos extractos de plantas han sido ampliamente empleados. En estos momentos el empleo de la fitoterapia es común en Europa y los Estados Unidos, y estos representan el 80 % de todas las drogas prescritas para el tratamiento de la HPB.

En particular, extractos de los frutos de *Saw palmetto* (*Sabal serrulata*, syn.  
10 *Serenoa repens*) y de las raíces de la *Urtica dioica* son populares. Se han realizado ensayos clínicos controlados a doble ciego donde se compararon los efectos de extractos de *Saw palmetto* con finasteride, un potente reductor de la  $5\alpha$ -reductasa encontrándose una eficacia similar durante 6 meses de tratamiento (Carraro et al, Prostate 29, 231-240, 1996; Marks et al Journal of Urology 163: 1451-1456, 2000). Por otra parte, un extracto de  
15 raíces de *Urtica dioica* ha sido empleado clínicamente para el tratamiento de la HPB. Algunos datos histológicos y biológicos demostraron el efecto de las raíces sobre el crecimiento de las células prostáticas dependientes de andrógenos.

El mecanismo de acción del *Saw palmetto* no esta totalmente identificado, y parece incluir mas de un simple mecanismo. Así, investigaciones realizadas han  
20 demostrado que puede ejercer una inhibición no competitiva de los receptores alfa adrenérgicos, sugiriendo un mecanismo similar al tamsulosin. Otros autores plantean que permite la contracción epitelial, posiblemente por la ruptura de la glándula, sugiriendo un mecanismo similar al finasteride con bloqueo de la enzima  $5\alpha$  reductasa, el cual parece ser un mecanismo fundamental (Niederprum et al, Annals N.Y. Acad Sci, 768, 227-30,  
25 1995).

La alopecia androgénica se presenta tanto en hombres como en mujeres y se ha visto que depende de andrógenos ya que la calvicie está relacionada con los niveles de la enzima  $5\alpha$ - reductasa, por lo que el andrógeno relacionado con la calvicie es la DHT, el cual se produce a partir de la testosterona por la acción de esta enzima. Así, niveles  
30 elevados de la enzima  $5\alpha$ - reductasa han sido detectados en la zona frontal de hombres calvos (Bingham KD et al, J. Endocrinology 57, 111, 1973), mientras que hombres que presentan el síndrome de deficiencia de la enzima  $5\alpha$ - reductasa no sufren de la pérdida del cabello (Ebling FJ, Clin Endocrinol Metab 319, 1986).

Se ha podido mostrar que la pérdida del cabello es un fenómeno ampliamente distribuido que puede comenzar desde edades posteriores a la pubertad, por lo que se hace necesario desarrollar productos que eviten la calvicie en hombres y mujeres.

Como se conoce, extractos lipídicos del *Saw palmetto* inhiben la hormona DHT, bloqueando el 50 % de los sitios de enlace de la DHT a los receptores e la entrada de la DHT al núcleo de las células prostáticas, inhibiendo fuertemente la actividad de la enzima 5  $\alpha$ - reductasa, por lo que extractos de dicha especie han sido utilizados en el tratamiento de la alopecia (WO9702041, USA 6,019,976 y WO9833472).

El extracto de *Saw palmetto* utilizado comercialmente para el tratamiento de la HPB benigna es una mezcla de ácidos grasos, que también contiene esteroides y alcoholes de alto peso molecular, que se obtiene a partir de los frutos de la planta por diferentes métodos reportados (EPO541853, EPO492305, EPO250953, USA Patent 6,039,950, Cristoni, Fitoterapia 68, 355, 1997; DeSwaef Nat Prod Letters 7, 223, 1996). Sin embargo, pocos autores han reportado un método tan sencillo y económico como el reivindicado en la presente invención para la obtención de un extracto de los frutos de una Arecaceae, en este caso, los frutos de *Roystonea regia*.

### Divulgación de la Invención

El procedimiento de obtención de la composición objeto de la presente invención se basa en el secado de los frutos maduros de *Roystonea regia* con un posterior molido de la planta hasta obtener un polvo fino con un tamaño de partícula < 5000  $\mu$ m, con o sin una hidrólisis básica que emplea hidróxidos alcalinos o alcalino térreos y orgánicos, especialmente aquellos de bajo peso molecular y más especialmente aquellos de sodio, potasio y calcio e hidróxido de amonio con una posterior extracción del material vegetal, seguida de la extracción selectiva en solvente orgánico ó supercrítica con CO<sub>2</sub>.

El material vegetal con o sin hidrolizar es extraído utilizando un extractor sólido líquido convencional donde los ácidos grasos y/o los ésteres etílicos se separan de los componentes que les acompañan en la planta mediante una extracción selectiva con el disolvente adecuado, buscado entre alcoholes de 1 a 3 átomos de carbono e hidrocarburos de 5 a 8 átomos de carbono. Entre estos disolventes podemos mencionar al metanol, etanol, 2-propanol, hexano, pentano, isopentano, heptano y octano.

El rendimiento obtenido se encuentra en un rango entre el 5 y el 20 %. La mezcla de ácidos obtenida tiene en su composición los ácidos saturados de 12, 14, 16 y 18

átomos, así como los saturados de 16:1 y 18:1 átomos de carbono cuya composición cualitativa y cuantitativa se reporta en la Tabla 1.

5

**Tabla 1. Composición de los ácidos grasos presentes en el extracto lipídico de *Roystonea regia***

	<b>Componente</b>	<b>Por ciento relativo en la mezcla de ácidos</b>
10	Ácido caprílico (C8:0)	< 3.0
	Ácido cáprico (C10:0)	< 3.0
	Ácido láurico (C12:0)	3.0 – 40.0
	Ácido mirístico (C14:0)	4.0 – 15.0
	Ácido palmitico (C16:0)	10.0 – 80.0
15	Ácido palmitoleico (C16:1)	0.15 – 20.0
	Ácido esteárico (C18:0)	0.1 – 5.0
	Ácido oleico (C18:1)	3.0 – 50.0 *

\* Cuantificado en base al total del pico cromatográfico en el que se incluye el propio ácido oleico (60 – 70 % del pico); el ácido linoleico (25 - 40 % del pico) y el linolenico (< 10 % del pico cromatográfico)

20

Una valoración global de la sustancia obtenida en la presente invención a partir de *Roystonea regia* permite afirmar que esta composición es muy segura y bien tolerada, lo que representa una importante ventaja. Esto se ve sustentado por los resultados obtenidos en ensayos de toxicidad realizados en roedores que han reportado ausencia de toxicidad relacionada con dicho extracto.

25

Los objetivos de la presente invención se describirán en detalles a continuación, refiriéndose a los ejemplos de realización, los cuales no estarán limitados al alcance de la misma.

### 30 **Ejemplo 1**

Se toman 5 kg. de frutos frescos de *Roystonea regia*, se ponen a secar en estufa con temperatura controlada a 45 °C durante 7 días y posteriormente se muelen empleando un molino hasta obtener un tamaño de partícula comprendido entre 1500 y 2000 µm. De este polvo se toma 1000 g se sitúan en un reactor agitado, se someten a hidrólisis alcalina y se extraen posteriormente con 10 L de hexano calentando hasta 55 °C

35

con agitación constante durante 36 horas. Al cabo de este tiempo se filtra y se evapora a sequedad a 50 °C empleando vacío. El extracto obtenido pesa 98,5 g y se analiza empleando cromatografía gaseosa, presentando la composición que se presenta en la

5

Tabla 2.

Tabla 2. Composición de ácidos grasos en el extracto lipídico de *Roystonea regia*

	Componente	Por ciento relativo en la mezcla de ácidos
	Ácido caprílico (C8:0)	1.0
	Ácido cáprico (C10:0)	1.0
10	Ácido láurico (C12:0)	5.7
	Ácido mirístico (C14:0)	4.4
	Ácido palmítico (C16:0)	75.1
	Ácido palmitoleico (C16:1 )	1.9
	Ácido esteárico (C18:0)	1.9
15	Ácido oleico (C18:1)	9.1

### Ejemplo 2

Se toman 10 kg. de frutos frescos de *Roystonea regia*, se ponen a secar en estufa con temperatura controlada a 45 °C durante 7 días y posteriormente se muelen empleando un molino hasta obtener un tamaño de partícula < 1500 µm. De este polvo se toma 1500 g, se someten a hidrólisis alcalina y se extraen posteriormente en un extractor Söxhlet al cual se le añaden 10 L de etanol y se extraen durante 48 horas a 60 °C, transcurrido este tiempo se saca la solución orgánica, se filtra y se evapora a sequedad a 50 °C con la ayuda de vacío. El extracto así obtenido se pesa y se analiza empleando cromatografía gaseosa, presentando la composición que se presenta en la Tabla 3.



**Tabla 3. Composición de ácidos grasos en el extracto lipídico de *Roystonea regia***

		Componente	Por ciento relativo en la mezcla de ácidos
5		Ácido caprílico (C8:0)	1.0
		Ácido cáprico (C10:0)	1.0
		Ácido láurico (C12:0)	3,2
		Ácido mirístico (C14:0)	5,5
		Ácido palmítico (C16:0)	27,1
10		Ácido palmitoleico (C16:1)	18,5
		Ácido esteárico (C18:0)	0,3
		Ácido oleico (C18:1)	43,4

**Ejemplo 3**

Se toman 5 kg. de frutos frescos de *Roystonea regia*, se ponen a secar en estufa con temperatura controlada a 45 °C durante 7 días y posteriormente se muelen empleando un molino hasta obtener un tamaño de partícula comprendido entre 1500 y 1800 µm. De este polvo se toma 1000 g, se someten a hidrólisis alcalina y se extraen posteriormente en un reactor agitado con 10 L de heptano calentando hasta 60 °C con agitación constante durante 50 horas. Al cabo de este tiempo se filtra el disolvente y se evapora a sequedad a 65 °C empleando vacío. El extracto así obtenido se pesa y se analiza empleando cromatografía gaseosa, presentando la composición que se presenta en la Tabla 4.

**Tabla 4. Composición de ácidos grasos en el extracto lipídico de *Roystonea regia***

		Componente	Por ciento relativo en la mezcla de ácidos
25		Ácido caprílico (C8:0)	1.0
		Ácido cáprico (C10:0)	1.0
		Ácido láurico (C12:0)	31.6
		Ácido mirístico (C14:0)	12.7
		Ácido palmítico (C16:0)	13.0
30		Ácido palmitoleico (C16:1)	1.7
		Ácido esteárico (C18:0)	2.3
		Ácido oleico (C18:1)	36.6

#### Ejemplo 4

Se toman 5 kg. de frutos frescos de *Roystonea regia*, se ponen a secar en estufa con temperatura controlada a 45 °C durante 7 días y posteriormente se muelen empleando un molino hasta obtener un tamaño de partícula comprendido entre 1000 y 1800 µm. De este polvo se toma 1000 g, los que se tratan con una disolución de hidróxido de amonio hasta humectar el polvo. Dicho polvo se sitúa en un reactor agitado y se extraen con 10 L de hexano calentando hasta 55 °C con agitación constante durante 36 horas. Al cabo de este tiempo se filtra el disolvente y se evapora a sequedad a 50 °C empleando vacío. El extracto así obtenido se pesa y se analiza empleando cromatografía gaseosa, presentando la composición que se presenta en la Tabla 5.

**Tabla 5. Composición de ácidos grasos en el extracto lipídico de *Roystonea regia***

	Componente	Por ciento relativo en la mezcla de ácidos
15	Ácido caprílico (C8:0)	1.0
	Ácido cáprico (C10:0)	1.0
	Ácido láurico (C12:0)	19.7
	Ácido mirístico (C14:0)	9.7
	Ácido palmítico (C16:0)	14.8
20	Ácido palmitoleico (C16:1)	0.2
	Ácido esteárico (C18:0)	3.8
	Ácido oleico (C18:1)	49.8

#### Ejemplo 5

Para evaluar el efecto del extracto lipídico del fruto de *Roystonea regia* se tomaron ratones OF1 machos entre 30 y 40 g de peso y adaptados durante 7 días a las condiciones de laboratorio con temperatura y humedad controladas ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ). Después del período de adaptación los animales fueron distribuidos aleatoriamente en diferentes grupos experimentales. El extracto del fruto de *Roystonea regia* fue preparado en una solución Tween-20/H<sub>2</sub>O. Las administraciones fueron realizadas por vía oral (5mL/kg.) y los controles fueron administrados con el vehículo. La testosterona de depósito fue disuelta en aceite vegetal y administrada por vía intramuscular (i.m.) a la dosis de 100 mg/kg. en una única administración. Los animales fueron distribuidos aleatoriamente y los grupos empleados fueron: 1) Control negativo 2) control positivo (animales inyectados con

testosterona y administrados con el vehículo) 3,4 y 5) animales inyectados con testosterona por vía intramuscular (im) y administrados con extracto del fruto de *Roystonea regia* 200, 400 y 800 mg/kg, respectivamente y 6) animales inyectados con testosterona y administrados con extracto de *Saw palmetto* 400 mg/kg.

5 Una vez culminado el tiempo de administración (14 días) los ratones fueron sacrificados y el abdomen abierto mediante una incisión en la línea media ventral, la próstata fue separada de la vejiga y extraída para ser pesada. La comparación entre los grupos controles y tratados fue realizada mediante el test de la U de Mann Whitney. Los resultados se presentan en la Tabla 6.

10 Como se observa en la tabla, la inyección im de testosterona de depósito (100 mg/kg) produjo un incremento estadísticamente significativo del peso de la próstata así como de la relación peso próstata /peso corporal cuando se comparó con el grupo control negativo.

15 TABLA 6. Efecto del extracto lipídico obtenido a partir de los frutos de *Roystonea regia* en ratones con hiperplasia prostática inducida

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	N	PC	PP	PP/PC	% I
Control -		10	36.0 ± 0.7	25.7 ± 3.2	0.72 ± 0.09	-
Control +		10	35.5 ± 0.68	54.7 ± 3.8 +++	1.55 ± 0.12+++	-
<i>Roystonea regia</i>	200	10	35.4 ± 0.77	38.7 ± 2.6 **55.1	1.09 ± 0.08 *	55.4
<i>Roystonea regia</i>	400	9	33.7 ± 1.2	32.3 ± 1.2 **77.2	0.96 ± 0.03 **	71.8
<i>Roystonea regia</i>	800	11	33.6 ± 0.7	26.6 ± 1.9 *** 96.6	0.78 ± 0.04 ***	92.7
<i>Saw palmetto</i>	400	8	34.3 ± 0.84	36.6 ± 2.5 ** 62.1	1.06 ± 0.06 **	59.0

PC peso corporal (g) , PP peso de la próstata (mg), % I porcentaje de inhibición, +++ p<0.001 Sham vs control. Test de la U de Mann Whitney, \* p< 0.05, \*\* p< 0.01, \*\*\*p<0.001 comparación vs control

20

La administración del objeto de la presente invención (200-800 mg/kg) por vía oral durante 2 semanas inhibió el incremento del tamaño de la próstata inducida por la inyección de testosterona de manera estadísticamente significativa y dosis dependiente con un porcentaje de inhibición que llega hasta el 92.7 % a la dosis mayor (800 mg/kg). A

estas dosis también observa una disminución significativa y dosis dependiente de la relación peso próstata /peso corporal, con un porcentaje de inhibición del 96.6 % a la dosis de 800 mg/kg. Por otra parte, la administración de dosis repetidas de *Saw palmetto* (400 mg/kg) inhibió el crecimiento de la próstata en un 62 % y disminuyó la relación PP/PC en un 59%, resultando menos efectivo que el extracto del fruto de *Roystonea regia* que a dosis similares produjo una inhibición del 77 y 72 % respectivamente.

Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran la eficacia del extracto lipídico de *Roystonea regia* en un modelo de HPB en el ratón, observándose una disminución dosis dependiente del tamaño de la próstata que alcanza un % de inhibición del 96.6 % y un % de inhibición mayor, a dosis de 400 mg/kg, que el alcanzado por el *Saw palmetto*.

### Ejemplo 6

Para evaluar el efecto del extracto lipídico de los frutos de *Roystonea regia* se tomaron ratas Sprague Dawley machos entre 250 y 270 g de peso y adaptados durante 7 días a las condiciones de laboratorio con temperatura y humedad controladas ( $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ). Después del período de adaptación los animales fueron distribuidos aleatoriamente en diferentes grupos experimentales.

La sustancia obtenida de los frutos de *Roystonea regia* se suspendió en un vehículo Tween-20/H<sub>2</sub>O, las administraciones se realizaron por vía oral (5mL/kg) y los controles fueron administrados con el vehículo. El propionato de testosterona fue disuelto en aceite vegetal y administrado por vía s.c. a la dosis de 4 mg/kg diariamente durante 14 días.

Las ratas tratadas fueron distribuidas en 6 grupos experimentales: 1) Control negativo + (aceite vegetal); 2 ) Control (vehículo) + testosterona; 3, 4, 5) Extracto de frutos de *Roystonea regia* 50, 200 y 400 mg/kg. + testosterona. Una vez culminado el tiempo de administración (2 semanas) las ratas fueron sacrificadas y desangradas, el abdomen abierto mediante una incisión en la línea media ventral, la próstata fue separada de la vejiga y extraída para ser pesada. La comparación entre los grupos controles y tratados fue realizada mediante el test de la U de Mann Whitney. Los resultados se presentan en la Tabla 7.

**TABLA 7. Efecto del extracto lipídico obtenido a partir de los frutos de *Roystonea regia* en ratas Sprague Dawley machos con hiperplasia prostática inducida**

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	n	PC	PP	% I	PP/PC	% I
Control -	0	10	354.7 ± 6.9	576.03 ± 51.4	-	1.6 ± 0.15	-
Control +	0	10	339.5 ± 6.5	916.07 ± 34.4 +++	-	2.7 ± 0.12 +++	-
<i>R regia</i>	50	9	322.5 ± 10.2	895.4 ± 34.6	6	2.7 ± 0.11	0
<i>R regia</i>	200	9	335.3 ± 6.4	838.05 ± 30.9	23	2.5 ± 0.09	19
<i>R regia</i>	400	10	342.4 ± 6.4	776.01 ± 35.4 *	41	2.2 ± 0.11 *	45

PC peso corporal (g), PP peso de la próstata (mg), % I porcentaje de inhibición, ++++ p<0.0001

Sham vs control., \* p< 0.05, \*\* p< 0.01 comparación vs control Test de la U de Mann Whitney

5

Como se observa, la inyección subcutánea de testosterona 4 mg/kg durante 14 días produjo un incremento estadísticamente significativo del peso de la próstata así como de la relación peso próstata /peso corporal cuando se comparó con el grupo control negativo. La administración del extracto del fruto de *Roystonea regia* y *Saw palmetto* (400 mg/kg) por vía oral durante 2 semanas inhibió el incremento del tamaño de la próstata inducida por la inyección de testosterona de manera estadísticamente significativa con un porcentaje de inhibición del 41 y el 58 % respectivamente. También se observa a la dosis de 400 mg/kg de extracto de *Roystonea regia* una disminución significativa de la relación peso próstata /peso corporal, con un porcentaje de inhibición de 45 % para dicho tratamiento.

Los resultados obtenidos en este trabajo indican la eficacia de la administración del extracto de frutos de *Roystonea regia* a la dosis de 400 mg/kg durante 14 días a ratas tratadas con testosterona, produciéndose una inhibición del incremento del tamaño de la próstata con relación al peso corporal similar para ambos tratamientos (45%), lo que habla a favor del potencial terapéutico del extracto del fruto de la Palma Real.

### Ejemplo 7

Para evaluar el efecto del extracto del fruto de *Roystonea regia* se tomaron ratas Sprague Dawley machos entre 250 y 270 g de peso y adaptados durante 7 días a las condiciones de laboratorio con temperatura y humedad controladas (25 ± 2°C). Después

25

del periodo de adaptación los animales fueron distribuidos aleatoriamente en diferentes grupos experimentales. El propionato de testosterona fue disuelto en aceite vegetal y administrado por vía subcutánea a las dosis de 3 y 4 mg/kg diariamente durante 14 días.

El extracto del fruto de *Roystonea regia*, fue suspendido en una solución Tween-20/H<sub>2</sub>O. Las administraciones fueron realizadas por vía oral (5mL/kg) y los controles fueron administrados con el vehículo.

Las ratas tratadas con testosterona 3 mg/kg fueron distribuidas en 5 grupos experimentales: 1) Control negativo + (aceite vegetal); 2 ) Control positivo (vehículo) + testosterona; 3,4) D-004 50 y 200 mg/kg. + testosterona; 5) *Saw palmetto* 200 mg/kg. + testosterona. A su vez, los animales tratados con 4 mg/kg de testosterona fueron distribuidos en 6 grupos experimentales: 1) Control negativo + (aceite vegetal); 2 ) Control (vehículo) + testosterona; 3, 4, 5) Extracto de *Roystonea regia* 50, 200 y 400 mg/kg. + testosterona; 5) *Saw palmetto* 400 mg/kg. + testosterona. Todos los tratamientos fueron administrados durante 14 días. Los resultados se presentan en las Tablas 8 y 9.

**TABLA 8. Efecto del extracto lipídico de *Roystonea regia* en ratas Sprague Dawley machos con hiperplasia prostática inducida**

**Tratamiento Dosis**

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	n	PC	PP
Control -	0	9	507.0 ± 35	1.43 ± 0.09
Control +	0	8	886.0 ± 78.8 ++	2.69 ± 0.26 +++
<i>Roystonea regia</i>	50	10	684.8 ± 34.7 *	2.05 ± 0.11*
<i>Roystonea regia</i>	200	10	693.1 ± 36.5*	2.11 ± 0.13 <sup>a</sup>
<i>Saw Palmetto</i>	200	10	710.0 ± 43.3 t	2.08 ± 0.14 <sup>a</sup>

PC peso corporal (g) , PP peso de la próstata (mg), ++ p<0.01; +++ p< 0.001 comparación vs Sham ; \* p<0.05; <sup>a</sup>: p=0.05 comparación vs control (Test de la U de Mann Whitney).

**TABLA 9. Efecto del extracto lipídico de *Roystonea regia* en ratas Sprague Dawley machos con hiperplasia prostática inducida**

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	n	PC	PP	PP/PC	% I
Control -	0	10	354.7±6.90	576.03±51.4	1.6 ± 0.15	-
Control +	0	10	339.5±6.50	916.07±34.4+++	2.7 ± 0.12 +++	-
<i>Roystonea regia</i>	50	9	322.5±10.2	895.40±34.6	2.7 ± 0.11	6.0
<i>Roystonea regia</i>	500	9	335.3±6.40	838.05±30.9	2.5 ± 0.09	22.9
<i>Roystonea regia</i>	400	10	342.4± 6.40	776.01±35.4 *	2.2 ± 0.11 *	41.2
<i>Saw palmetto</i>	400	10	328.5± 6.80	720.1±41.8 **	2.2 ± 0.12 *	57.6

PC peso corporal (g) , PP peso de la próstata (mg), % I porcentaje de inhibición, ++ p< 0.01; +++ p< 0.001 comparación vs Sham ; \* p<0.05; t: p=0.06 comparación vs control (Test de la U de Mann Whitney).

### Ejemplo 8

En este estudio se utilizaron conejos con un peso corporal entre 4 a 5 kg. El crecimiento del pelo de cada uno de los conejos se midió antes, durante y después del tratamiento oral con extracto de *Roystonea regia* con un intervalo de 4 semanas entre cada medición. En cada caso se rasuraba un área marcada previamente del dorso del conejo y pesaba el pelo de una pulgada cuadrada de superficie, la cual fue marcada antes del inicio del ensayo. La colecta del pelo de cada conejo fue realizada después de sedar al animal.

Los conejos se distribuyeron en 4 grupos de 5 conejos cada uno, los conejos del grupo 1 recibieron una administración diaria de 400 mg de extracto de *Roystonea regia* una vez al día, los conejos del grupo 2 recibieron vehículo una vez al día, los conejos del grupo 3 recibieron 400 mg del extracto de *Roystonea regia* dividida en dos porciones de 200 mg y los conejos del grupo 4 recibieron el vehículo 2 veces al día, al igual que el grupo 3.

La suma de los cambios en el peso del pelo con respecto al peso inicial al inicio del experimento se realiza un análisis de varianza las diferencias entre los grupos tratados y los grupos controles se determina por el uso de un test no paramétrico de Wilcoxon para datos no pareados. Los cambios se consideran significativamente diferentes para p <0,05

Los resultados de este estudio demostraron que los conejos de los grupos 1 y 3 presentaron un crecimiento del pelo significativamente superior al de los grupos 2 y 4 y, a su vez, superiores a los que presentaban al inicio del estudio, por lo que se demuestra que el extracto de *Roystonea regia* puede ser utilizado para el tratamiento de la alopecia.



## COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA Y PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA HIPERPLASIA PROSTÁTICA Y LA PROSTATITIS A PARTIR DE LOS FRUTOS DE *ROYSTONEA REGIA*

5

### REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica obtenida a partir de los frutos maduros o verdes de *Roystonea regia* caracterizada por contener una mezcla de los ácidos grasos primarios de 8 a 28 átomos de carbono compuesta por ácido cáprilico (C8:0), cáprico (C10:0), laúrico (C12:0), mirístico (C14:0), palmítico (C16:0), palmitoleico (C16:1), esteárico (C18:0) y oleico (C18:1) (que incluye oleico propiamente dicho, linoleico y linolenico), así como una mezcla de ésteres de los ácidos grasos referidos, los ácidos grasos libres se enriquecen a partir de la hidrólisis de los ésteres.
2. Composición farmacéutica que contiene una mezcla de ácidos grasos y sus ésteres acorde a la reivindicación 1 caracterizada por la siguiente composición de ácidos grasos

<b>Mezcla de ácidos grasos en el extracto lipídico de <i>Roystonea regia</i></b>		
	Ácido caprílico (C8:0)	< 3.0
	Ácido cáprico (C10:0)	< 3.0
20	Ácido láurico (C12:0)	3,0 – 40,0 %
	Ácido mirístico (C14:0)	4,0 – 15,0 %
	Ácido palmítico (C16:0)	10,0 -80,0 %
	Ácido palmitoleico (C16:1)	1,5 – 20,0 %
	Ácido esteárico (C18:0)	0,1 - 5,0 %
25	Ácido oleico (C18:1)	3,0 - 50,0 %

3. Composición farmacéutica conteniendo una mezcla de ácidos grasos acorde a las reivindicaciones 1 y 2 para uso en el tratamiento de la HPB, la prostatitis, la alopecia y el hirsutismo.
4. Método de obtención de la composición farmacéutica obtenida a partir de *Roystonea regia* acorde a las reivindicaciones 1, 2 y 3 caracterizado por un tratamiento de secado, molido y tamizado de los frutos de *Roystonea regia*, el extracto se separa del resto de los componentes mediante un proceso de extracción sólido-líquido usando como solventes orgánicos hidrocarburos de 5 a 8 átomos de carbono y alcoholes de 1

30

a 3 átomos de carbono, así como mezcla de estos, ya sea sin o con una hidrólisis básica previa empleando un hidróxido o álcalis.

5. Método de obtención acorde a la reivindicación 4 caracterizado porque los frutos de *Roystonea regia* deben ser secados a una temperatura entre 10 – 100 °C en un tiempo comprendido entre 1 y 1000 h y molidos empleando un molino adecuado que permita obtener un tamaño de partícula <6000 µm, el tiempo de extracción de los componentes del extracto activo varía entre 1 hasta 50 h en un rango de temperatura comprendido entre 0 y 70 °C.
6. Método de obtención acorde a las reivindicaciones 4 y 5 caracterizado porque se emplean hidróxidos alcalinos o alcalino térreos y orgánicos para la hidrólisis básica, especialmente aquellos de bajo peso molecular y mas especialmente aquellos de sodio, potasio, calcio y amonio.
7. Método de obtención acorde a las reivindicaciones 4 y 5 caracterizado porque el pentano, hexano, heptano y octano se utilizan como hidrocarburos en la extracción de dicho extracto, conteniendo la mezcla de ácidos grasos.
8. Método de obtención acorde a las reivindicaciones 4 y 5 caracterizado porque el metanol, etanol, n-propanol y 2-propanol son usados como alcoholes en dicho extracto natural, conteniendo la mezcla de ácidos grasos.
9. Composición farmacéutica reflejada según reivindicaciones 1, 2 y 3 para ser usada como medicamento en el tratamiento de la HPB, la prostatitis, la alopecia y el hirsutismo.
10. Composición farmacéutica obtenida con ó sin etapa de saponificación según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada por su utilización en el tratamiento y ó en la prevención de la HPB, la prostatitis, la alopecia y el hirsutismo
11. Composición farmacéutica según reivindicaciones 1, 2 y 3 para ser usada como medicamento en el tratamiento de la HPB, la prostatitis, la alopecia y el hirsutismo.
12. Composición farmacéutica obtenida con ó sin etapa de saponificación según la reivindicación 1, 2 y 3 caracterizada por su utilización en el tratamiento y/o prevención de la HPB, la prostatitis, la alopecia y el hirsutismo
13. Composición farmacéutica obtenida con ó sin etapa de saponificación según las reivindicaciones 1, 2, 3, 10, 11 y 12 caracterizada por su utilización, a dosis diarias entre 50 y 1000 mg, que se formula especialmente a dosis entre 150 y 1000 mg para su administración como formas orales sólidas (cápsulas, cápsulas blandas, tabletas) ó

líquidas (emulsiones), como supositorios ó como tinturas, lociones ó shampoos para acción local, en el tratamiento y/o prevención de la HPB, la prostatitis, la alopecia y el hirsutismo.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CH 2004/000004

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 A61K 35/78, A61P 13/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EL-KHALAFY, H.M. et al. "Chemical investigation of Egyptian vegetable fats and oils. The chemical constitution of some Anacardiaceae and Palmae seed oils". Grasas y Aceites (Sevilla, España), 1971. Vol. 22, N° 4, Pages 269-274. See page 270, column 1; page 273, Table IV.	1, 2
A	BADAMI, R.C. et al. "Fatty acids of <i>Roystonea regia</i> kernel and shell oils". Journal of the Oil Technologists' Association of India (Mumbai, India), 1979. Vol. 11, N° 4, page 100. ISSN: 0030-1485, (abstract) HCAPLUS [on line] [retrieved on 22.04.2004]. Retrieved from STN Database Access N° AN 1980:474306 HCAPLUS	1, 2
A	CU 21519 A1 (DIETER, P.) 09.06.1987 Descriptive memory, Page 1, paragraphs 4-6	1
A	CN 1184670 A (ZHANG, B.) 17.06.1998 (abstract) [on line] [retrieved on 22.04.2004]. Retrieved from EPO WPI Database	3, 9 - 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2004 (17.05.04)

Date of mailing of the international search report

19 May 2004 (19.05.04)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/CU 2004/000004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CU 21519 A1	09.06.1987	DD 230795 A1	11.12.1985
CN 1184670 A	17.06.1998	NONE	

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ CU 2004/000004

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>7</sup> A61K 35/78, A61P 13/08

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>7</sup> A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	EL-KHALAFY, H.M. et al. "Chemical investigation of Egyptian vegetable fats and oils. The chemical constitution of some Anacardiaceae and Palmae seed oils". Grasas y Aceites (Sevilla, España), 1971. Vol. 22, Nº 4, Páginas 269-274. Ver página 270, columna 1; página 273, Tabla IV.	1, 2
A	BADAMI, R.C. et al. "Fatty acids of <i>Roystonea regia</i> kernel and shell oils". Journal of the Oil Technologists' Association of India (Mumbai, India), 1979. Vol. 11, Nº 4, página 100. ISSN: 0030-1485, (resumen) HCAPLUS [en línea] [recuperado el 22.04.2004]. Recuperado de STN Database Nº de acceso AN 1980:474306 HCAPLUS	1, 2
A	CU 21519 A1 (DIETER, P.) 09.06.1987 Memoria descriptiva, Página 1, párrafos 4-6	1
A	CN 1184670 A (ZHANG, B.) 17.06.1998 (resumen) [en línea] [recuperado el 22.04.2004]. Recuperado de EPO WPI Database	3, 9 - 12

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

17 Mayo 2004 (17.05.2004)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

19 MAY 2004 19.05.2004

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Funcionario autorizado

Asha Sukhwani

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Nº de teléfono + 34 91 3495473

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

CU 2004/000004

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
CU 21519 A1	09.06.1987	DD 230795 A1	11.12.1985
CN 1184670 A	17.06.1998	NINGUNO	